

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-212376

(43)Date of publication of application : 02.08.2000

(51)Int.Cl.

C08L 43/02
C07F 9/40
// A61L 33/00
C08F 30/02

(21)Application number : 11-013453

(71)Applicant : NOF CORP
NAKABAYASHI NORIO
ISHIHARA KAZUHIKO

(22)Date of filing : 21.01.1999

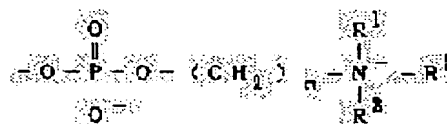
(72)Inventor : KONO HIDEYUKI
KURITA KIMIO
IWASAKI YASUHIKO
NAKABAYASHI NORIO
ISHIHARA KAZUHIKO

(54) BIOCOMPATIBLE POLYMER/SILICA GEL HYBRID BODY AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a biocompatible polymer/silica gel hybrid body suitable for medical treating materials such as a medical device and an artificial organ, and further to provide a production method thereof.

SOLUTION: This biocompatible polymer/silica gel hybrid body comprises (A) a biocompatibility polymer obtained by radically polymerizing (a1) a hydrophilic monomer having a phosphorylcholine-analogous group represented by the general formula (R¹, R², and R³ are each same or different hydrogen atom or a 1-4C alkyl group; n is an integer of 2-4), and (a2) a hydrogen bonded receptor-containing monomer, and (B) a polymer obtained by hydrolytically polymerizing (b1) a hydrolytically polymerizable metallic oxide having a silanol group.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.01.2006

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-212376

(P2000-212376A)

(43) 公開日 平成12年8月2日 (2000. 8. 2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 8 L 43/02		C 0 8 L 43/02	4 C 0 8 1
C 0 7 F 9/40		C 0 7 F 9/40	4 H 0 5 0
// A 6 1 L 33/00		A 6 1 L 33/00	B 4 J 0 0 2
C 0 8 F 30/02		C 0 8 F 30/02	4 J 1 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平11-13453

(22) 出願日 平成11年1月21日 (1999. 1. 21)

特許法第30条第1項適用申請有り 1998年7月23日 社
団法人高分子学会発行の「第27回医用高分子シンポジウ
ム講演要旨集」に発表

(71) 出願人 000004341

日本油脂株式会社

東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号

(71) 出願人 391012774

中林 宣男

千葉県松戸市小金原5丁目6番20号

(71) 出願人 592057341

石原 一彦

東京都小平市上水本町3-16-37

(72) 発明者 河野 秀之

東京都杉並区本天沼3-17-3

(72) 発明者 栗田 公夫

東京都大田区石川町2-3-6

最終頁に続く

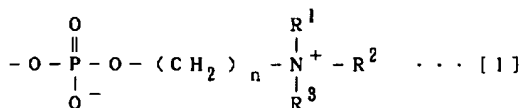
(54) 【発明の名称】 生体適合性重合体／シリカゲルハイブリッド体およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 医療用具、人工臓器などの医療材料等に適する
生体適合性重合体／シリカゲルハイブリッド体およびそ
の製造方法を提供する。

【解決手段】 A成分として、下記の一般式 [I]

【化1】

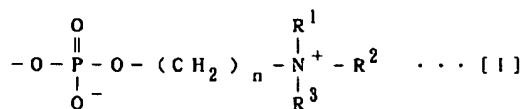


(ただし、式中、R¹、R²およびR³は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を示し、同一または異なる基であってもよい。nは2～4の整数である。)で示されるホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体 (a1) と、水素結合受容基含有単量体 (a2) とをラジカル重合してなる生体適合性重合体 (A) と、B成分としてシラノール基を有する加水分解重合性金属酸化物 (b1) を加水分解重合してなる重合体とからなる生体適合性重合体／シリカゲルハイブリッド体。

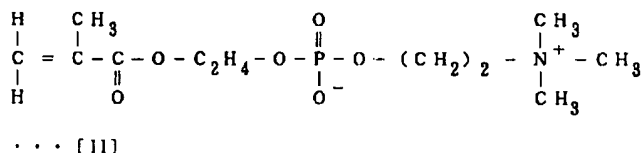
【特許請求の範囲】

【請求項1】A成分として、下記の一般式〔I〕

【化1】



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を示し、同一または異なる基であってもよい。 n は2～4の整数である。)で示さ

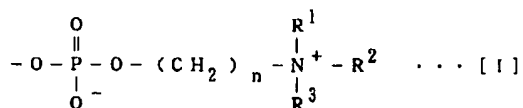


で示される2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンであり、水素結合受容基含有単量体(a2)が、ピロリドン基、アミド基またはウレタン基を有する単量体である請求項1記載の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体。

【請求項3】A成分を構成する水素結合受容基含有単量体(a2)が、2-メタクリルエチルブチルウレタンであり、B成分の無機重合体を構成するシラノール基を有する加水分解重合性金属酸化物(b1)が、テトラエトキシシランである請求項1または2記載の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体。

【請求項4】A成分の生体適合性重合体(A)として、下記の一般式〔I〕

【化3】



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を示し、同一または異なる基であってもよい。 n は2～4の整数である。)で示されるホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体(a1)と、水素結合受容基含有単量体(a2)とをラジカル重合して、生体適合性重合体(A)を合成し、この生体適合性重合体(A)と、シラノール基を有する加水分解重合性金属酸化物(b1)とを加水分解重合させながら無機重合体(B)を形成するとともに、シラノール基と水素結合受容基とをゾル-ゲル反応させることからなる生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、A成分として、特定のホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体(a

れるホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体(a1)と、水素結合受容基含有単量体(a2)とをラジカル重合してなる生体適合性重合体(A)と、B成分としてシラノール基を有する加水分解重合性金属酸化物(b1)を加水分解重合してなる無機重合体とからなる生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体。

【請求項2】A成分を構成する親水性単量体(a1)が、下記式〔II〕

【化2】

1)と、水素結合受容基含有単量体(a2)とを重合してなる生体適合性重合体(A)と、B成分としてシラノール基を有する加水分解重合性金属酸化物(b1)を加水分解重合してなる重合体とからなる生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体に関する。またこの生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の製造方法に関する。さらに詳しくは、例えば、医療用具、人工臓器などの医療材料等に適する生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、人工臓器などの医療用材料の開発が盛んに行われているが、この分野においては、優れた生体適合性の材料が望まれている。例えば、血液等と接触する際に、血液の凝固を引き起こさない、あるいは、補体系を活性化しないなどの血液適合性に優れた医療材料が望まれている。これらの医療用材料の研究のなかで、近年特に、リン脂質に類似した化合物は生体適合性に優れていることがわかり盛んに研究されている。具体的には例えば、ホスホリルコリン類似基を側鎖に有するウレタン化合物(特開平9-235342号公報、特開平9-241330号公報等)や、ホスホリルコリン類似基を側鎖に有するポリビニールアルコール系化合物(特開平8-182756号公報)、ホスホリルコリン類似基を側鎖に有するセルロース系化合物(特開平5-220218号公報、特開平10-87702号公報)、さらにホスホリルコリン類似基を側鎖に有する(メタ)アクリル酸系化合物等が挙げられる。例えば、〔1〕特開昭54-36025号公報には、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(以下MPCと略す)の製造方法とその重合体が優れた生体適合性を有することが開示されている。

〔2〕特開平3-39309号公報には、MPCとメタクリル酸エステルとの共重合体が血小板の粘着、凝集や血漿タンパク質の付着が起こりにくく、医療用材料とし

て有用であることが開示されている。

〔3〕特開平9-183819号公報には、ホスホリルコリン類似基を側鎖に有する共重合体を用いた医療材料が開示されている。

〔4〕特表平6-502200号公報(WO92/07885)、特表平7-502053号公報(WO93/01221)には、ホスホリルコリン類似基を有する重合体を樹脂表面にコーティングして、優れた生体適合性が得られることが開示されている。しかし、これらの材料に使用する重合体は、共重合体を構成する成分等により重合体や基材と密着させており、被覆した生体適合性膜の長期安定性については、樹脂や基材との適合性にも依存するが、ガラス等の無機材料との密着性が弱いことやアルカリ洗浄等により落ちる可能性が考えられるため必ずしも広範囲の使用には十分ではない問題点がある。一方、

〔5〕特開平7-51355号公報には、基材との密着性を上げるために、ホスホリルコリン基含有単量体と加水分解性のシラン基含有単量体とを重合してなる重合体を用いて被覆した医療用材料が開示されている。

〔6〕特表平7-504459号公報(WO94/14897)には、重合体と双性イオン基を有する化合物として、ホスホリルコリン類似基を有する化合物を配合してなる高分子配合物が開示されている。しかし、前記の〔5〕の特開平7-51355号公報の場合には、MPCとシラン基含有単量体に基づく重合体は、希薄なアルカリ洗浄で容易に脱離してしまい、また表面に水酸基を有する特定の基材にしか利用できず、必ずしも広範囲に使用することができない、あるいは基材と重合体との密着性などが十分でないなどの問題点がある。また、前記の〔6〕特表平7-504459号公報(WO94/14897)の場合には、重合体と双性イオン基を有する化合物として、ホスホリルコリン類似基を有する化合物を用いると、相溶性が異なる材料では、均一に配合しにくい、予め配合するなどの作業性が悪いなどの問題点がある。

【0003】また一方、ゾルーゲル法による有機/無機複合体の製造方法は、オキサゾリン基、ピロリドン基、アミド基を有する重合体と、テトラアルコキシシラン化合物とを加水分解重合することにより調製する方法が知られている(化学と工業第46号1567頁~1569頁、1993年)。しかしながら、生体適合性を有する有機/無機のハイブリッド型の複合体は、いまだ知られていない。また、ホスホリルコリン基を有する、2-メ

タクリロイルオキシエチルホスホリルコリン共重合体を医用材料として用いることは知られているが、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン共重合体の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体は知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的の第1は、新規な生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体を提供することにある。本発明の目的の第2は、前記の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の製造方法を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の問題点に鑑み鋭意検討した結果、特定のホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体と、水素結合受容基含有単量体とを重合してなる生体適合性重合体を合成し、この生体適合性重合体を用いて、特定のシラノール基含有金属酸化物とを加水分解重合することによって、シリカゲル重合体を生成するとともに、生体適合性重合体/シリカゲル重合体とのハイブリッド体を形成することの知見を得て、本発明を完成した。

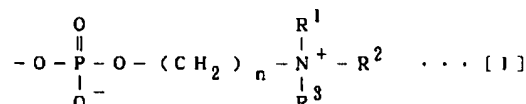
【0006】すなわち、本発明は、以下の(1)~

(4)である。

(1) A成分として、下記の一般式〔I〕

【0007】

【化4】

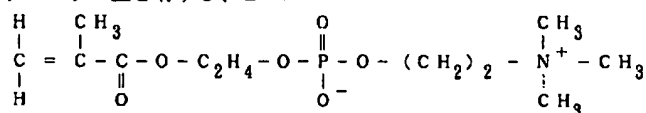


【0008】(ただし、式中、R¹、R²およびR³は、水素原子または炭素数1~4のアルキル基を示し、同一または異なる基であってもよい。nは2~4の整数である。)で示されるホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体(a1)と、水素結合受容基含有単量体(a2)とを重合してなる生体適合性重合体(A)と、B成分としてシラノール基を有する加水分解重合性金属酸化物(b1)を加水分解重合してなる無機重合体とからなる生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体。

【0009】(2) A成分を構成する親水性単量体(a1)が、下記式〔II〕

【0010】

【化5】



...〔II〕

【0011】で示される2-メタアクリロイルオキシホ

スホリルコリンであり、水素結合受容基含有単量体(a

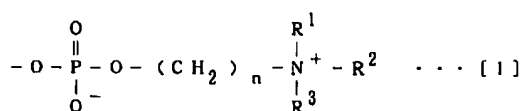
2) が、ピロリドン基、アミド基またはウレタン基を有する単量体である前記の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体。

【0012】(3) A成分を構成する水素結合受容基含有単量体(a2)が、2-メタクリルエチルブチルウレタンであり、B成分の無機重合体を構成するシラノール基を有する加水分解重合性無機金属酸化物(b1)が、テトラエトキシシランである前記の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体。

【0013】(4) A成分の生体適合性重合体(A)として、下記的一般式[I]

【0014】

【化6】



【0015】(ただし、式中、R¹、R²およびR³は、水素原子または炭素数1~4のアルキル基を示し、同一または異なる基であってもよい。nは2~4の整数である。)で示されるホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体(a1)と、水素結合受容基含有単量体(a2)とをラジカル重合して、生体適合性重合体(A)を合成し、この生体適合性重合体(A)と、シラノール基を有する加水分解重合性無機金属酸化物(b1)とを加水分解重合させながら重合体(B)を形成するとともに、シラノール基と水素受容基とをゾル-ゲル法により反応させることからなる生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の製造方法。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明において、ホスホリルコリン類似基とは、前記の一般式[I]で示される基をいう。本発明で用いるA成分の重合体の原料としての親水性単量体(a1)は、分子中に重合性の二重結合を有し、側鎖が前記一般式[I]で示されるホスホリルコリン類似基を含有する単量体である。このような化合物としては、例えば、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、3-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、4-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、5-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、6-(メタ)アクリロイルオキシヘキシル-2-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2-(トリエチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2-(トリプロピルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2-(トリブチルアンモニオ)

エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシプロピル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシブチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシペンチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(メタ)アクリロイルオキシヘキシル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(ビニルオキシ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アリルオイルオキシ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(p-ビニルベンジルオキシ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(スチリルオキシ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(ビニルオキシカルボニル)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アリルオキシカルボニル)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アクリロイルアミノ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(ビニルカルボニルアミノ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(アリルオキシカルボニルアミノ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(ブテロイルオキシ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、2-(クロトノイルオキシ)エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート、エチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスホリルエチル)フマレート、ブチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスホリルエチル)フマレート、ヒドロキシエチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスホリルエチル)フマレート等が好ましく挙げられる。より好ましくは、入手性などから、前記式[II]で示される、2-(メタ)アクリロイルオキシエチル-2-(トリメチルアンモニオ)エチルホスフェート (=2-メタ)アクリロイルオキシエチルホスホリルコリンともいう(以下MPCと略記する)が挙げられる。

【0017】本発明で用いるA成分の重合体の原料である水素結合受容基含有単量体(a2)は、分子中に重合性の二重結合を有し、側鎖に水素結合受容基を有する単量体である。側鎖の水素結合受容基としては、例えば、ピロリドン基、アミド基およびウレタン基が挙げられる。具体的には例えば、ピロリドン基含有単量体としては、N-ビニル-2-ピロリドン等が挙げられる。また、アミド基含有単量体としては、2-メチル-2-オキサゾリン、(メタ)アクリルアミド等が挙げられる。またさらに、ウレタン基含有単量体としては、2-(メタ)アクリルエチルブチルウレタン(MEBU)、2-(メタ)アクリルベンジルウレタン、2-(メタ)アクリルフェニルウレタン等が挙げられる。より好ましくは、MPCとの組み合わせとしては、2-メタクリルエ

チルブチルウレタン (MEBU) が挙げられる。

【0018】前記親水性単量体 (a1) の単量体組成物中の含有割合は、単量体組成物中の全単量体中に5～95モル%、好ましくは10～90モル%、さらに好ましくは20～80モル%の範囲である。親水性単量体 (a1) の単量体組成物中の含有割合が5モル%未満では得られた生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の生体適合性が十分でなく、好ましくない。一方、水素結合受容基含有単量体 (a2) の単量体組成物中の含有割合は、全単量体中、5～95モル%、好ましくは10～90モル%、さらに好ましくは20～80モル%の範囲である。水素結合受容基含有単量体 (a2) の単量体組成物中の含有割合が、5モル%未満では、シラノール基との結合量が少なくなり、好ましくない。

【0019】本発明に用いる生体適合性重合体は、前記単量体組成物をラジカル重合してなる高分子重合体である。この高分子重合体の重量平均分子量は、特に限定されないが、好ましくは、1000～5,000,000、より好ましくは10,000～500,000である。高分子重合体の重量平均分子量が1000より少ないと、高分子重合体が溶解しやすくなり好ましくなく、5,000,000より多いと粘度が高く製造し難くなるので好ましくない。

【0020】前記生体適合性重合体は、前記a1とa2の単量体組成物を、公知の溶液重合、塊状重合、乳化重合、懸濁重合等の方法を用いて、必要に応じて重合系を、例えば、窒素、二酸化炭素、ヘリウム等の不活性ガスで置換して、あるいは前記の不活性ガスの雰囲気下、重合温度0～100℃、重合時間10分～48時間の重合条件でラジカル重合させる方法等により調製することができる。重合に際しては、通常のラジカル重合開始剤を用いることができる。ラジカル重合開始剤としては、例えば、2,2-アゾビス(2-アミジノプロピル)二塩酸塩、4,4-アゾビス(4-シアノ吉草酸)、2,2-アゾビス(2-(5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)プロパン)二塩酸塩、2,2-アゾビスイソブチルアミド二水和物、2,2-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、過硫酸アンモニウム、過硫酸カリウム、過酸化ベンゾイル、ジイソプロピルペルオキシジカーボネート、 α -ブチルペルオキシ-2-エチルヘキサノエート、 α -ブチルペルオキシビバレート、 α -ブチルペルオキシジイソブチレート、過酸化ラウロイル、2,2-アゾビス(2,4-ジメチルバレロニトリル)、 α -ブチルペルオキシネオデカノエート等が挙げられる。これらのラジカル重合開始剤は単独で用いても混合物で用いてもよい。また、前記重合開始剤には各種レドックス系の促進剤を用いても良い。重合開始剤の使用量は、単量体組成物100重量部に対して0.01～5.0重量部が好ましい。

【0021】重合体の精製は、例えば、再沈殿法、透析

法、限外濾過法など一般的な精製方法により行うことができる。

【0022】また、前記の生体適合性重合体(A)を重合する際には、溶解性や物性などの点からその他の共重合可能な単量体を加えて重合してもよい。その他の共重合可能な単量体としては前記の親水性単量体(a1)と、水素受容基含有単量体(a2)と共重合可能であれば特に限定されず、例えば、(メタ)アクリル酸；(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸プロピル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル等の(メタ)アクリル酸アルキルエステル；2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等の水酸基含有(メタ)アクリル酸エステルなどが挙げられる。これらの共重合可能な単量体の添加量としては、重合体中、50モル%以下、より好ましくは、30モル%以下である。

【0023】本発明に用いるシラノール基含有加水分解重合性金属酸化物(b1)としては、例えば、テトラメトキシシラン、テトラエトキシシラン、テトライソプロポキシシラン、メチルトリメトキシシラン、メチルトリエトキシシラン、メチルトリイソプロポキシシラン等が挙げられる。好ましくは、生体適合性重合体(A)との加水分解重合性が高く、重合体Aを溶解しうる溶媒が共通なテトラエトキシシランが挙げられる。

【0024】本発明の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体は、前記生体適合性重合体(A)と/シリカゲル重合体(B)と、加水分解重合性の触媒とを用いて反応させてなるもので、A成分/B成分の割合は重量比で1/0.01～100、好ましくは1/0.1～10、より好ましくは、1/1～5の割合で含むハイブリッド体である。A/Bの重量比が1/0.01よりB成分が少なくなると、シリカゲル化合物との密着性などが悪くなり効率的ではなく、シリカゲルの重量比が100を越える場合では、生体適合性重合体が少なくて、優れた生体適合性が得られず、医用材料として好ましくない。

【0025】前記生体適合性重合体とシリカゲル溶液とを混合させる際の、前記生体適合性重合体(A)および加水分解重合性金属酸化物とを溶解させる溶媒としては、同一または異なってもよい。例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ニトロメタンなどが挙げられる。好ましくは、溶媒としては、Aの重合体とb1の加水分解重合性金属酸化物とを溶解し、また加水分解重合後、蒸散しやすいエタノールが挙げられる。

【0026】前記生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体を製造する際に、前記の生体適合性重合体溶液と、シリカゲルハイブリッド体を合成させるシラノール基含有金属酸化物を混合させる際の濃度は0.1重量%～

10重量%である。好ましくは、均一で強固なハイブリッド体ができる0.5~5重量%である。0.1重量%より少ないと、ハイブリッド体に亀裂が生じやすくて好ましくなく、10重量%より高い濃度では、加水分解重合時の粘度が高くなりハイブリッド体が不均一になりやすく好ましくない。

【0027】また、本発明における生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体を製造する際には、A成分の重合体とシラノール基含有金属酸化物を混合した後、加水分解重合させる。この加水分解重合反応には、触媒として、塩酸、硫酸、酢酸、フッ酸などの酸；あるいはアンモニアなどのアルカリが好ましく挙げられる。なかでも、揮発によって除去が比較的容易な塩酸、アンモニアが望ましい。

【0028】前記の触媒の量としては、触媒の種類、製造する際の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の形状や厚さにより異なるが、通常触媒の添加量は触媒/加水分解重合性金属酸化物（モル/モル）の比で $1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-2}$ である。好ましくは、均一に強固な生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体が調製できる $1.0 \times 10^{-5} \sim 1.0 \times 10^{-1}$ の範囲である。触媒の添加量は触媒/加水分解重合性金属酸化物（モル/モル）の比が 1.0×10^{-6} より少ないと、加水分解重合が進みにくくなり、加水分解重合時に溶媒が蒸散し均一なハイブリッド体を得ることが難しくなる。また、触媒の添加量は触媒/加水分解重合性金属酸化物（モル/モル）の比が 1.0×10^{-2} より多いと、加水分解重合が早くなり溶媒が蒸散する前に加水分解重合が終了してしまいそれが引き金となる亀裂が生じやすくなり好ましくない。

【0029】また、加水分解重合性金属酸化物とほぼ同モル数のジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、あるいはジオキサンを添加することも可能である。これらの添加により生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の亀裂の発生を抑制することも可能である。

【0030】また、具体的な本発明の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体を製造する方法としては、例えば次の方法が挙げられる。

〔1〕前記シラノール基含有金属酸化物と生体適合性重合体を前記の所定濃度になるように添加して数分間かき混ぜて溶解する。

〔2〕その後、加水分解重合を開始するために、前述の少量の加水分解重合用触媒として例えば1N塩酸を加えて数分間かき混ぜる。

〔3〕基材上にコーティングするのに適した粘度になった後、基材をこの液に浸し、基材をそっと引き上げて、溶媒を乾燥させながら、触媒でシラノール基を反応させて、シリカゲルを形成させながら、同時に水素結合受容基（例えばウレタン基）とシラノール基を反応させて、

前記生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体を生成させる。

【0031】

【発明の効果】本発明の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体は、A成分のホスホリルコリン類似基を有する親水性単量体（a1）と水素結合受容基含有単量体（a2）とを重合してなる高分子重合体を用いているので、ホスホリルコリン類似基由来の生体適合性を有し、水素結合受容基とB成分のシラノール基含有化合物とが容易に安定なハイブリッド体を形成したものである。基材との密着性などの改善が見込まれる。また前記の高分子重合体を構成する原料の水素結合受容基含有単量体の溶解性、安全性および安定性の向上、あるいは、毒性の低減など効果が期待できるものである。従って、本発明の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体は、例えば、医療材料、医療検査用材料、細胞工学、微生物工業など生体適合性が望まれる広範な分野において利用することができる。本発明の生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体の製造方法は、A成分の親水性の高分子重合体と、B成分のシラノール基含有金属酸化物とを触媒存在下に混合するだけで容易に安定な生体適合性重合体/シリカゲルハイブリッド体を製造することができる。

【0032】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいてより詳細に説明する。次に用いた測定方法、試験方法等を以下に示した。

A；分子量測定

得られたMPCと2-メタクリルエチルブチルウレタンの共重合体（以下PMBUと略す）粉末を用い、0.5重量%の濃度になるよう0.5重量%塩化リチウムを含むクロロホルム/メタノール（=6/4、v/v）混合溶媒に溶解させた重合体溶液を調製した。この溶液を0.45μmのメンブランフィルターで濾過し、試験溶液とした。なお、GPC分析の測定条件はつぎのとおりである。

<測定条件>

カラム；MIXED-C×2本（ポリマーラボラトリー社製）、

溶出溶媒；0.5重量%塩化リチウムを含むクロロホルム/メタノール（=6/4、v/v）混合溶媒、

標準物質；ポリメチルメタクリレート（ポリマー・ラボラトリー社製）、

検出；示差屈折計、

重量平均分子量（Mw）、数平均分子量測定（Mn）、分子量分布（Mw/Mn）の計算；東ソー社製インテグレーター内蔵分子量計算プログラム（SC-8020用GPCプログラム）、

流速；1.0mL/分、

試料溶液使用量；100μL、

カラム温度；40℃。

【0033】B；共重合体組成比の測定

得られたPMBU重合体粉末20mgを用いて、重水(D₂O)1.5mlに溶解させた。得られた重水溶液を日本電子(株)製、JNM-EX270を用いて¹H-NMR分析を行い、親水性単量体と水素結合受容基含有単量体のモル比を求めた。(MPCとMEBUとのモル比は、MPCのトリメチルアミノ基由来の9Hおよび、MPCおよびMEBU由来のα-アミノ基から算出した。)

【0034】C；表面の元素分析

X線光電子分光計(=XPS分析と略す。機種はESCA A-200、SIENTA社製)を用いて、試料の膜を作製したコーティングプレートの表面の元素分析を行った。光電子放出角度は90度、測定深さは試料表面から100オングストロームで、炭素(C)のスペクトル、窒素(N)スペクトル、リン(P)スペクトル、珪素(Si)スペクトルを分析して、N/Si、P/Si、P/Nの各強度比で示した。

【0035】D；血小板粘着試験

作製した試料のコーティングプレートを24穴培養用プレートにセットした。そこに生理的リン酸緩衝液(以下、PBSと略す)1.0mlを加えて、16時間インキュベートした。終了後、PBSを除去することにより表面を平衡化させた。この平衡化させたプレートにウサギ多血小板血漿(以下、PRPと略す)1.0mlを加え、室温で3時間インキュベートした。終了後、PRPを取り除き、1.5mlのPBSで3回洗浄した。洗浄終了後、2.5V%のグルタルアルデヒドを含む1.5mlのPBSを加えて室温で2時間インキュベートすることによって粘着した血小板を固定化した。粘着した血小板は金蒸着機(SC-701AT、Quick Auto Coater、SANYU DENSHI Co. Ltd.、製)を用いて、金蒸着した。その後試料を走査型電子顕微鏡(JSM-5400、JOEL社製)で、観察して20μm×20μmの視野に吸着した血小板の数を測定した。

【0036】合成例1；2-メタクリルエチルブチルウレタン(MEBU)の合成

トルエン150mlに2-イソシアネートエチルメタクリレート15.51g(0.1mol)、n-ブタノール7.78ml(0.105mol)および触媒として少量(約10mg)のジラウリン酸スズを加えて60℃で4時間かき混ぜながら、反応した。反応終了後、未反応のn-ブタノール、およびトルエンを減圧下に留去させて2-メタクリルエチルブチルウレタン(MEBU)22.88g(収率99.8%)を得た。なお、合成したものは、IR分析、¹H-NMRで構造を確認した。

【0037】合成例2；MPCの合成は公知の方法により行なった(例えば、特表平9-505578号公報

(WO95/14702))。すなわち、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、環状リン化合物、トリエチルアミンとから合成した。

【0038】合成例3；MPC/MEBUの共重合体(PMBU)の合成

モノマーとして、合成例2で得たMPC 1.329g(2.25mmol)および、合成例1で得たMEBU、5.846g(12.75mmol)を、開始剤として、AIBN 0.024gを、重合溶媒としてエタノール 30mlを重合管にとり、均一に溶解させた。この溶液にアルゴンを10分間吹き込み、封管した。封管終了後60℃で、2時間重合反応を行った。重合反応終了後、室温に冷却し、重合管を開封した。この重合体溶液を、5リットルのジエチルエーテル/クロロホルム(=9/1v/v)混合溶媒に、滴下して重合体を沈澱させた。この溶液をろ過して得られた沈澱を30mlのエタノールに再溶解して、前記の沈澱操作と同様にして精製して重合体を得た。得られた沈澱物を減圧乾燥して、MPC/MEBUの重合体(以下、PMBUと略す。)を3.88g(収率54.2%)得た。得られたPMBUは、前記のAの分子量測定方法、前記のBの共重合体の組成比にしたがって測定した結果、次のとおりであった。

$$M_n = 1.15 \times 10^5$$

$$M_w = 2.21 \times 10^5$$

$$(M_n/M_w) = 1.9$$

$$\text{組成比はMPC:MEBU} = 0.30:0.70$$

【0039】実施例1-1；PMBU/シリカゲルハイブリッド体の作製

エタノール、20mlにテトラエトキシシラン(=TEOSと略す、市販品、テトラエチルオルソシリケート、Aldrich社製)0.1g、合成例3で得られたPMBU、0.1gを添加して、室温で10分間かき混ぜた。その後、1N-塩酸0.2gを添加し室温で3分間かき混ぜた。かき混ぜ終了後、ガラスプレート(直径18mmの円形)を溶液に静かに浸し、静かに上方に引き上げた。その後、室温で24時間乾燥させて、PMBU/シリカゲルハイブリッド体をコーティングしたガラス板を作製した。

【0040】比較例1-1；ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン)/シリカゲルハイブリッド体の作製；実施例1-1で用いたPMBUの代わりに、ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン)(市販品、Mw=3.6×10⁵、以下PVPyと略す)を用いた以外は実施例1-1に準じてPVPy/シリカゲルハイブリッド体を作製した。

【0041】比較例2-1；シリカゲル体の作製；実施例1-1で用いたPMBU 0.1gとTEOS 0.1gの代わりに、TEOS 0.2gのみを用いた以外は、実施例1-1に準じて、ガラス基材上にシリカゲル体を作製した。

【0042】参考例1～4；実施例1-1、比較例1-1、2-1で得られた各シリカゲルハイブリッド体、またはシリカゲル体さらに未処理のガラス基材を試料として用い、前記のCの表面元素分析を行った。結果を表1

に強度比で示した。

【0043】

【表1】

表1

		参 考 例			
		1	2	3	4
		実施例 1-1	比較例 1-1	比較例 2-1	未処理 ガラス基材
比 率	P/ Si	0.09	0.00	0.00	0.00
	N/ Si	0.21	0.21	0.00	0.00
	P/N	0.42	0.00	0.00	0.00

【0044】参考例5～8；血小板粘着試験
実施例1-1、比較例1-1、2-1で得られた各シリカゲルハイブリッド体、またはシリカゲル体さらに未処理のガラス基材を試料として用い、前記のDの血小板粘

着試験にしたがって行った。結果を表2に示した。

【0045】

【表2】

表2；血小板粘着試験

		参 考 例			
		5	6	7	8
ハイブリッド体		実施例 1-1	比較例 1-1	比較例 2-1	未処理 ガラス基材
結 果	粘着血小板数 個/(20 μ m) ²	2	31	21	10

【0046】その結果、本発明のPMBU/シリカゲルハイブリッド体の場合には、比較例に比べて、血小板の粘着した数が少なく、また、その形状も球状に近いことが分かった。

【0047】参考例9、10

MPCとn-ブチルメタクリレート（以下、BMAと略す）の共重合体（以下、PMBAと略す、MPC/BMA=30/70mol/mol）の1重量%アルコール溶液を用いてガラス上にコーティングして、PMBAコーティングガラスを調製した。前記のPMBAコーティングガラス（参考例9）と前記の実施例1-1と同様の方法で調製したPMBU/シリカハイブリッド体形成ガラス（参考例10）とを、30重量%のアルコール水溶液に1時間浸漬した。その後、蒸留水で3回洗浄した。洗浄後、自然乾燥し、両者の表面の元素分析を前記の方法で行った。その結果、参考例9ではMPCのリン由来のピークは観察されなかったが、参考例10では、MPCのリン由来のピークが観察された。

【0048】以上の結果から、XPS分析の結果、コーティングガラスには、本発明のMPC由来のP、MP

C、MEBU由来の窒素（N）が存在することがわかり、このことから、本発明の実施例は、ガラス表面上にPMBU/シリカゲルハイブリッド体ができていることがわかる。また本発明の実施例は、比較例のポリビニルピロリドンコーティングした場合に比べて、また、シリカゲル体単独、ガラス基材のみの場合に比べて血小板の粘着が少ないことが分かる。またさらに、本発明のゾルーゲル法により形成した生体適合性層は、密着性に優れ、耐久性があることが分かる。

【0049】

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、用いた重合体の化学構造を示した。

【図2】 図2は、ATR-IRスペクトルを示した。

【図3】 図3は、各表面における元素分析のスペクトルを示した。なお、図中、Cは炭素、Nは窒素、Pはリンを示す。

【図4】 図6は、各表面におけるウサギPRP血小板粘着試験の結果の走査型電子顕微鏡の写真を示した（倍率×2000倍）。

【図1】

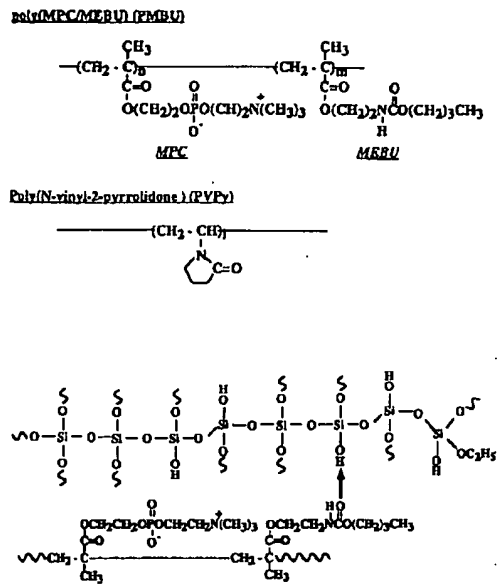


図1 重合体の化学式

【図2】

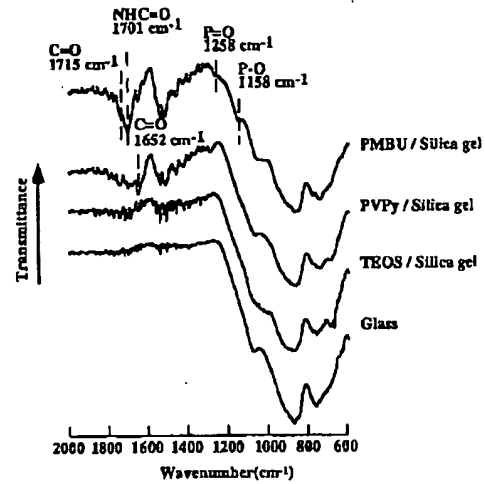


図2 表面のATR-IRスペクトル

【図3】

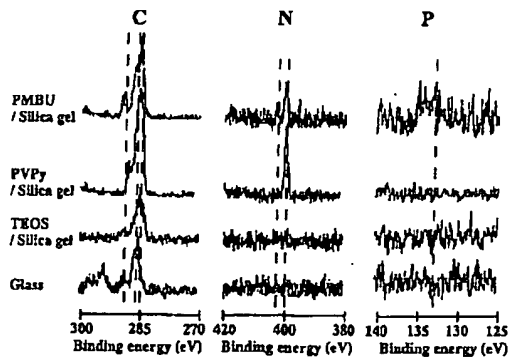


図3 各表面における元素分析スペクトル

【図4】

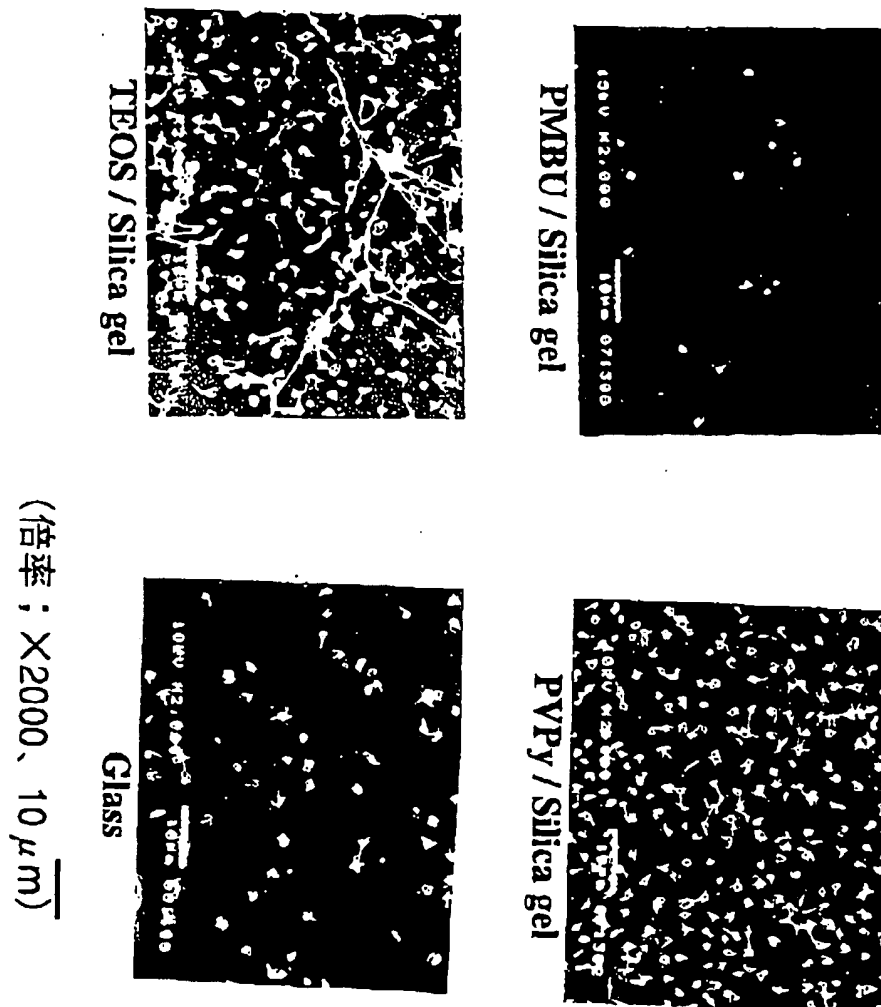


図 4 ウサギPRPを接触させた後の
走査型電子顕微鏡写真

フロントページの続き

(72)発明者 岩崎 泰彦
東京都板橋区上板橋2-53-5
(72)発明者 中林 宣男
千葉県松戸市小金原5-6-20

(72)発明者 石原 一彦
東京都小平市上水本町3-16-37

F ターム(参考) 4C081 AB31 BA03 BB04 CA062
CA081 CA102 CA211 CA271
CC01 CC07 CC08 CF132
DA12 DA14 DC03 DC12 DC14
EA02 EA05 EA06 EA12
4H050 AA03 AB20
4J002 BG07W BG13W BJ00W CP02X
CP06X GB01
4J100 AB07P AE09P AE18P AE26P
AG08P AG15P AH40P AL08P
AL08Q AL41P AM15Q AM21P
AQ08Q AQ15Q BA02P BA32P
BA38Q BA65P CA04 CA31
HB61 HC78 JA51

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.